

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/016063

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

22.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 0 月 2 4 日  
Date of Application:

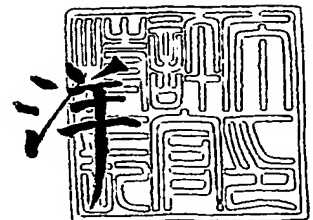
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 6 4 8 6 4  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 6 4 8 6 4 ]

出 願 人            参 天 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   1 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 1 2 1 9 9 9

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P030565  
【提出日】 平成15年10月24日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/427  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内  
    【氏名】 中村 雅胤  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内  
    【氏名】 平井 慎一郎  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000177634  
    【氏名又は名称】 参天製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100083149  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 日比 紀彦  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100060874  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 岸本 瑛之助  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100079038  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 渡邊 彰  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100069338  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 清末 康子  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 189822  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

5 - [ 4 - ( 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたはその塩を有効成分とする角結膜障害の治療剤。

【請求項 2】

角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎または結膜炎である請求項 1 記載の治療剤。

【請求項 3】

剤型が、点眼剤または眼軟膏である請求項 1 記載の治療剤。

**【書類名】明細書****【発明の名称】角結膜障害の治療剤****【技術分野】****【0001】**

本発明は、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンまたはその塩を有効成分とする角結膜障害の治療剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

角膜は、直径約1cm、厚さ約1mmの透明な無血管の組織であり、また、結膜は、角膜縁より後方の眼球表面と眼瞼の裏面をおおっている粘膜であるが、角膜や結膜は、視機能に重要な影響を及ぼすことが知られている。角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、ドライアイ等の種々の疾患により引き起こされる角結膜障害は、何らかの理由で修復が遅延したり、あるいは修復が行われずに遷延化すれば、角膜と結膜は連なった組織であるため、上皮の正常な構築に悪影響を与え、さらには、実質や内皮の構造や機能まで害されることがある。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動・接着・伸展・分化等に関与する因子が解明されており、角膜障害の修復には、これらの因子が重要な役割を担っていることが報告されている（非特許文献1、非特許文献2）。

**【0003】**

一方、特許文献1には、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンは、糖尿病、高血糖症などのインスリン抵抗性に起因する疾病や骨関節炎、リウマチ性関節炎などの炎症性疾患の治療薬として有効であることが開示され、また、特許文献2および特許文献3には、上記化合物の塩酸塩の溶解性が、そのフリー体（塩を形成していない化合物）よりも顕著に改善される結果、優れた経口吸収性を発揮することが開示されている。

**【0004】**

しかしながら、上記化合物の角結膜障害などの眼疾患に対する薬理作用を検討する報告はない。

【特許文献1】特許第2976885号公報

【特許文献2】特開2001-39976号公報

【特許文献3】特開2002-220336号公報

【非特許文献1】臨眼, 46, 738-743 (1992)

【非特許文献2】眼科手術, 5, 719-727 (1992)

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンおよびその塩の新たな医薬用途を探索することは非常に興味ある課題である。

**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本発明者等は、上記化合物の新たな医薬用途を探索すべく鋭意研究を行ったところ、角膜障害の治療効力試験において、上記化合物が角膜障害に対して優れた改善効果を発揮することを見出し、本発明に至った。

**【0007】**

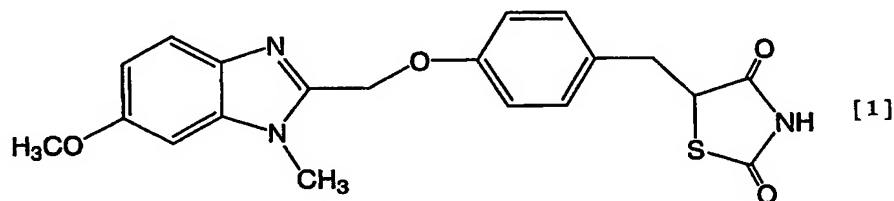
すなわち、本発明は、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンまたはその塩を有効成分とするドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎などの角結膜障害の治療剤である。

**【0008】**

本発明の5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル

ルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン(以下「本化合物」という)は、下記化学構造式[1]で示される縮合複素環化合物であり、また、その塩は、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。好ましい塩は、塩酸塩である。また、本化合物の第四級アンモニウム塩も本発明における塩に含まれる。さらに、本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。なお、本化合物は水和物および溶媒和物の形態をとっていてもよい。

#### 【化1】



#### 【0009】

本発明において、角結膜障害とは、種々の要因により角膜や結膜が損傷を受けた状態にあるものをいい、例えばドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎などが挙げられる。

#### 【0010】

本発明の角結膜障害治療剤は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、特に点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて用い調製することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。

#### 【0011】

眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用いて調製することができる。また、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加え調製することができる。

#### 【0012】

投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、点眼剤であれば0.0001～1% (w/v)、好ましくは0.001～1% (w/v)のものを1日1～数回点眼すればよい。また、経口剤であれば通常1日当たり0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

#### 【発明の効果】

#### 【0013】

後述するように、角膜障害の治療効力試験を実施したところ、本化合物は、ドライアイモデルにおいて優れた治療促進効果を発揮するので、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎などの角結膜障害の治療剤として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0014】

以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

**【0015】****[製剤例]**

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(本化合物)を用いた代表的な製剤例を以下に示す。

**【実施例1】****【0016】**

100ml中

本化合物

10mg

塩化ナトリウム

900mg

滅菌精製水

適量

**【0017】**

本化合物の添加量を変えることにより、濃度が0.001% (w/v)、0.01% (w/v)、0.03% (w/v)、0.1% (w/v)、0.3% (w/v)、1.0% (w/v)、3.0% (w/v)の点眼剤を調製できる。

**【実施例2】****【0018】**

100ml中

本化合物

100mg

塩化ナトリウム

800mg

リン酸水素二ナトリウム

100mg

リン酸二水素ナトリウム

適量

滅菌精製水

適量

**【0019】**

本化合物の添加量を変えることにより、濃度が0.1% (w/v)、0.3% (w/v)、0.5% (w/v)、1.5% (w/v)、3% (w/v)の点眼剤を調製できる。

**【実施例3】****【0020】**

100g中

本化合物

0.3g

流動パラフィン

10.0g

白色ワセリン

適量

**【0021】**

本化合物の添加量を変えることにより、濃度が1% (w/w)、3% (w/w)の眼軟膏を調製できる。

**【0022】****[薬理試験]****角膜障害の治癒効力試験**

雄性SDラットを用い、Fujiharaらの方法(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 42(1):96-100 (2001))に準じ、ドライアイモデルを作製した。ドライアイモデル作成後、宮田らの方法(眼科臨床医報 48(2):183-188 (1994))に準じ、角膜障害の治癒率を判定した。

**【0023】****(実験方法)**

雄性SDラットを用い、その腹腔内にネンブタールを35mg/kgの割合で投与して全身麻酔を施した。ついで眼窩外涙腺を摘出し、2ヶ月かけて角膜障害を誘発させた。

**【0024】**

つぎに、本化合物の0.01%生理食塩水溶解液を片方の目に、また、生理食塩水(コントロール)を他方の目にそれぞれ1日6回、7日間点眼した。

## 【0025】

点眼開始7日後、角膜の障害部分をフルオレセインにて染色した。角膜の上部、中間部および下部のそれぞれについて、フルオレセインによる染色の程度を下記の基準に従ってスコア判定し、それらのスコアの合計の平均値から角膜障害の改善率を算出した。

## 【0026】

(判定基準)

0: 染色されていない。

## 【0027】

1: 染色が疎であり、各点状の染色部分は離れている。

## 【0028】

2: 染色が中程度であり、点状の染色部分の一部が隣接している。

## 【0029】

3: 染色が密であり、各点状の染色部分は隣接している。

## 【0030】

(結果)

生理食塩水点眼群(コントロール)のスコア平均値を基準(改善率: 0%)にして下記式により得た、本化合物の0.01%点眼群の改善率を表1に示す。なお、スコアの平均値は各8例の平均である。改善率は以下の計算式により算出した。

## 【0031】

$$\text{改善率}(\%) = \{ (\text{コントロール}) - (\text{本化合物}) \} / \text{障害度} \times 100$$

$$\text{障害度} = \{ (\text{コントロール}) - (\text{正常眼}) \}$$

## 【表1】

群構成	スコア平均値	改善率(%)
正常眼	2.9	
コントロール	6.1	0
本化合物(0.01%)	4.4	53

## 【0032】

(考察)

上記のラットを用いた薬理試験の結果から明らかなように、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンは、角膜障害を顕著に改善する。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 縮合複素環化合物である 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンまたはその塩の新たな医薬用途を探索すること。

【解決手段】 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンまたはその塩は、ドライアイモデルにおいて優れた治癒促進効果を発揮するので、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎などの角結膜障害の治療剤として有用である。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 3 6 4 8 6 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 7 7 6 3 4 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 6 日  
新規登録  
大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号  
参天製薬株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/016063

International filing date: 22 October 2004 (22.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-364864  
Filing date: 24 October 2003 (24.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**